

Original

## Efecto de la suplementación con antioxidantes sobre el estrés oxidativo y la calidad de vida durante el tratamiento oncológico en pacientes con cáncer cérvico uterino

V. Fuchs-Tarlovsky<sup>1,2</sup>, M. Bejarano-Rosales<sup>1</sup>, G. Gutiérrez-Salmeán<sup>2</sup>, M.<sup>a</sup> A. Casillas<sup>3</sup>, J. C. López-Alvarenga<sup>1</sup> y G. M. Ceballos-Reyes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología y Dirección de Investigación. Hospital General de México. <sup>2</sup>Escuela Superior de Medicina. IPN. <sup>3</sup>Iberoamerican University. Mexico City. México.

### Resumen

**Introducción:** En México el cáncer cérvico uterino representa un grave problema de salud pública. El tratamiento depende de su extensión; para los estadios iniciales, cirugía y para los localmente avanzados combinación de quimioterapia con cisplatino y radioterapia. Ambas terapias producen estrés oxidativo a nivel celular. Todo este proceso afecta el consumo de antioxidantes naturales y la calidad de vida.

**Objetivo:** Conocer el efecto que tiene la suplementación con antioxidantes ( $\beta$ -caroteno, vitamina C y vitamina E) sobre el estrés oxidativo y por ello, la calidad de vida en la paciente con cáncer cérvico uterino durante el tratamiento antineoplásico con cisplatino y radioterapia.

**Materiales y métodos:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, ciego, longitudinal y prospectivo con controles pasivos. Se consideraron las pacientes que ingresaron con cáncer cérvico-uterino cuyo tratamiento antineoplásico fuera radioterapia y quimioterapia con cisplatino. Se asignó aleatoriamente a las pacientes a recibir un suplemento antioxidante diariamente o bien un placebo. Se determinó la concentración plasmática de malondialdehído (MDA), carbonilos libres, ditirosinas y rango carbonilo/mg de proteína, antes del inicio del tratamiento y al término del tratamiento oncológico, a su vez se llevó a cabo una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos con el fin de evaluar el consumo dietético de energía, proteína, lípidos y antioxidantes, antes y después del tratamiento, así como una encuesta para evaluar calidad de vida; además se determinó el Índice de Masa Corporal (IMC). Se realizó una prueba de t para muestras independientes y pareadas en variables continuas y frecuencias y  $\chi^2$  para variables cualitativas a fin de determinar el efecto de la suplementación sobre los parámetros evaluados.

### EFFECT OF ANTIOXIDANT SUPPLEMENTATION OVER OXIDATIVE STRESS AND QUALITY OF LIFE IN CERVICAL CANCER

#### Abstract

**Background:** Mexico has a high rate of cervical cancer which represents an important public health issue. The treatment for this disease depends on the extension of the tumor; for the initial stages surgery is recommended, and for locally advanced tumors, a combination of chemotherapy and radiotherapy is used. All this process affects natural antioxidant consumption and Quality of Life (QoL).

**Objective:** To find out the effect that supplementation with antioxidants ( $\beta$ -carotene, vitamin C y vitamin E) has on oxidative stress, and quality of life in patient diagnosed with cervical cancer during treatments with cisplatin and radiotherapy.

**Materials and methods:** We conducted a randomized, blind clinical trial in women with cervical cancer whose antineoplastic treatment was radiotherapy in and radiotherapy with cisplatin. Patients were randomly assigned to receive antioxidant therapy or a placebo. Plasma concentrations of malondialdehyde (MDA), free carbonyls, dityrosines, and carbonyl/protein rate in two different moments, before oncologic therapy, and after finishing oncology treatment, we also evaluated food consumption by using a validated food frequency questionnaire and a QOL questionnaire before treatment and after it was over. The effect of the antioxidant treatment was assessed by the use t-student test for independent and paired samples, as well as frequencies and  $\chi^2$  for categorical variables.

**Results:** We evaluated 103 patients who were randomly assigned to receive treatment with antioxidants 49 (47.60%) and placebo 54 (52.40%). We did not find statistically significant differences in food or antioxidant consumption according to the food frequency questionnaires. Most of the patients consumed more energy than needed to meet their requirement, but they did not consume enough of most of the antioxidants according to the Recommended Daily Allowance (RDA) recommendation. Serum levels of plasma free carbonyls and carbonyl/mg of protein ratio were statistically significant ( $p < 0.009$ ) which shows protein protection regarding oxidative

**Correspondencia:** Vanessa Fuchs.  
Hospital General de México.  
Servicio de Oncología, pabellón 111.  
Doctor Balmis, 148, Col. Doctores. Del. Cuauhtémoc.  
06726 México, D. F.  
E-mail: fuchsvanessa@yahoo.com

Recibido: 7-VII-2010.  
Aceptado: 28-XI-2010.

**Resultados:** En este estudio participaron 103 pacientes, 49 (47,60%) recibieron tratamiento con antioxidantes y 54 (52,40%) recibieron placebo. No se encontraron diferencias significativas en el consumo de alimentos de acuerdo a las encuestas realizadas, la mayoría de las pacientes consumían más energía y proteínas de las necesarias según sus requerimientos, pero no cubrían el mínimo de antioxidantes necesario para su edad según la IDR. La mayoría de las pacientes presentaron concentraciones séricas de antioxidantes menores a las recomendadas. Las concentraciones séricas de los carbonilos libres, marcador de daño oxidativo en proteínas mostró diferencias significativas comparando el grupo placebo con el suplementado ( $p < 0,001$ ), sugiriendo un menor daño oxidativo, situación que se repitió favoreciendo la calidad de vida global ( $p < 0,025$ ), mejor en pacientes suplementadas.

**Conclusiones:** La suplementación con antioxidantes disminuyó el estrés oxidativo principalmente a nivel de proteínas, no influyó en la ingesta de alimentos, pero a pesar de que las pacientes consumieron más energía de la recomendada, no cubrieron su requerimiento de antioxidantes con la dieta. La calidad de vida mostró ser mejor en las pacientes suplementadas.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:819-826)

**DOI:10.3305/nh.2011.26.4.4894**

Palabras clave: *Cáncer cérvico uterino. Estrés oxidativo. Quimioterapia con cisplatino. Radioterapia. Consumo dietético de antioxidantes. Calidad de vida.*

## Introducción

En México, los tumores malignos ocupan el tercer lugar entre las principales causas de muerte, por debajo de los decesos por enfermedades cardiovasculares y las enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas. De manera paralela, el cáncer representa la tercera causa de muerte entre las mujeres, siendo los tres principales tipos de cáncer el de mama (13,8%), el cérvico uterino (12,1%) y el de hígado (7,6%)<sup>1</sup>.

El cáncer cérvico uterino (CaCu) es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, que se pueden suceder en etapas de displasia leve, moderada y severa<sup>1</sup>.

Actualmente se acepta que el CaCu se origina a partir de las lesiones pre invasivas del cuello uterino, conocidas bajo el nombre de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). En este tipo de lesiones se distinguen tres grados: NIC I representa una displasia leve o lesión intraepitelial de bajo grado con una alta probabilidad de remisión espontánea y una baja tasa de progresión a carcinoma; NIC II y NIC III o carcinoma *in situ*, que se refieren a displasias moderada o severa respectivamente, también llamadas de alto grado que puede evolucionar a un carcinoma invasivo o cáncer cérvico uterino<sup>2,3,5</sup>.

stress in the supplemented group, this information was similar to the one found in the QOL questionnaire, which showed that Global QOL was better in the supplemented group ( $p < 0.025$ ). Most of the patients had lower  $\alpha$ -tocopherol and retinol plasma levels than the recommended values.

**Conclusions:** Antioxidant supplementation showed to be effective in reducing oxidative stress in proteins, but it did not on food ingestion, patients did not meet their antioxidants requirement in their diets, in spite of an excess in energy consumption. Antioxidant plasma levels in most of the patients were lower than normal. QoL score was better in the supplemented group.

(*Nutr Hosp.* 2011;26:819-826)

**DOI:10.3305/nh.2011.26.4.4894**

Key words: *Cervical cancer. Chemotherapy with cisplatin. Radiotherapy. Oxidative stress. Antioxidants. Food and antioxidant consumption. QOL.*

La estadificación es de gran importancia debido a que el éxito del tratamiento antineoplásico depende de la etapa en la que se encuentre el cáncer. El sistema utilizado para determinar la etapa de CaCu es el sistema FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). En este sistema, se utilizan los numerales de I a IV. En general, el número más bajo corresponde a un cáncer menos esparcido. Cada una de estas etapas se subdivide en grupos más pequeños identificados a través de la combinación de letras y número, por ejemplo IA, IIB etc.<sup>6</sup>.

Múltiples factores participan en el éxito terapéutico entre ellos se ha sugerido estrés oxidativo. En este sentido, los estudios enfocados a la cuantificación de marcadores séricos de estrés oxidativo durante el curso de la patología y el tratamiento antineoplásico indican una disminución en las concentraciones sanguíneas de antioxidantes, así como un aumento en la concentración de metabolitos producidos como consecuencia de la peroxidación lipídica; es decir, se ha mostrado que el tratamiento antineoplásico incrementa el nivel de estrés oxidativo. La mayor parte de esos estudios se han limitado a describir la concentración sanguínea de antioxidantes, su consumo dietético y las concentraciones de marcadores de estrés oxidativo [comúnmente utilizando malondialdehído (MDA)]<sup>7-12</sup>. Poca atención se ha puesto al daño estructural oxidativo en las proteínas y a abordajes que tiendan a controlar dicho daño.

El término carbonización o formación de carbonilos se refiere a una modificación no-enzimática irreversible de las proteínas. Los carbonilos pueden ser generados directamente en la proteína al reaccionar con las especies reactivas de oxígeno (EROs) con las proteínas o indirectamente reaccionando con otras moléculas como hidratos de carbono o lípidos dañadas previamente que generan especies reactivas de carbono (ERC)<sup>15</sup>. Los carbonilos pueden generarse a través de la oxidación de diversos aminoácidos (Lys, Arg, Pro, Thr); a través de la formación de aductos de Michael entre residuos de Lys, His y Cys y aldehídos insaturados, formando productos avanzados de la lipoxidación (ALEs); por glicación o glicoxidación de grupos amino de Lys, formando productos avanzados de la glicoxidación (AGEs)<sup>16</sup>.

La calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) se define como la evaluación subjetiva de la apreciación del paciente en relación a su nivel de "funcionamiento" comparado con lo que él percibe como posible o ideal<sup>17</sup>. En términos simples, la QoL es un concepto que cada día cobra mayor importancia y se refiere a la capacidad de un paciente para disfrutar de sus actividades normales, sus objetivos, expectativas y preferencias<sup>18</sup>. Dada su importancia en el campo oncológico, se han desarrollado y validado diversas herramientas con el propósito de evaluar la QoL; en general, consisten en cuestionarios multidimensionales que incluyen aspectos tanto positivos como negativos en términos de función física, emocional, social y cognitiva, así como de sintomatología propia de la enfermedad y del tratamiento<sup>19</sup>.

El objetivo del presente estudio fue conocer el efecto que tiene la suplementación con antioxidantes ( $\beta$ -caroteno, vitamina C y vitamina E) sobre el estrés oxidativo y con ello, la QoL en la paciente con cáncer cérvico uterino durante el tratamiento antineoplásico con cisplatino y radioterapia.

## Material y métodos

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de México, todos los sujetos participantes firmaron una carta de consentimiento informado. El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, ciego, longitudinal y prospectivo con controles pasivos. Se seleccionaron a pacientes que ingresaron al servicio de Oncología del Hospital General de México con diagnóstico de cáncer cérvico uterino en estadio IB2, IIA, IIB, IIIA y IIIB quienes recibieron tratamiento oncológico a base de quimioterapia concomitante con cisplatino a dosis 40 mg/m<sup>2</sup> SC y radioterapia a dosis de 50 Gy en 25 sesiones, con glucosa sérica en ayuno < 110 mg/dL, creatinina sérica < 1,3 mg/dL, IFG > 50 mL/min, hemoglobina sérica > 10 mg/dL. El tamaño de muestra se calculó con base la fórmula de proporciones con una confianza 95%, y una potencia del 80% para dar un total de 102 pacientes, es decir un total de 51 pacientes por grupo.

Se aplicó, previa al inicio de la Rt y Qt, una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos con el objetivo de determinar la cantidad de antioxidantes consumidos por la paciente a través de los alimentos.<sup>20</sup> Este mismo procedimiento, se realizó al término del tratamiento. Asimismo se evaluó la Calidad de Vida, usando un cuestionario validado (QoL-30) junto con su anexo específico para CaCu (QLQ-CX24)<sup>21</sup> antes y después del tratamiento oncológico y posteriormente se determinó de manera aleatoria<sup>22-23</sup> si la paciente sería expuesta a la suplementación con las vitaminas antioxidantes ( $\beta$ -caroteno 4,8 mg, vitamina C 200 UI, vitamina E 200UI, selenio 15 mg) o a un placebo idéntico físicamente pero sin el compuesto activo. Se proporcionó a las pacientes una cápsula diaria durante el tiempo que duró el tratamiento oncológico (aproximadamente seis semanas).

A las pacientes se les extrajo una muestra de sangre de 20 ml antes de iniciar tratamiento de Rt y Qt. (semana 0), y otra al término de la terapia de Braquiterapia (semana 6).

Esta muestra se centrifugó a 3.500 rpm durante 3-5 minutos a fin de obtener el plasma, los leucocitos y los productos o células sanguíneos. En estas muestras se cuantificaron los niveles de estrés oxidativo por medio de los siguientes marcadores: concentración sérica de malondialdehído (MDA)<sup>24</sup>, que en este estudio se determinó mediante la técnica de sustancias tiobarbitúricas ácidas reactivas; la aducción o compuesto formado entre MDA y ácido tiobarbitúrico (TBA) al someterse a altas temperaturas y condiciones ácidas es medido colorimétricamente. La determinación de la concentración sérica de carbonilos libres<sup>25</sup>, para la que se utilizó como técnica la reacción entre 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH) y carbonilos proteicos. La DNPH reacciona con estos carbonilos y forma una base de Schiff para producir la hidrazona correspondiente, la cual puede ser analizada espectrofotométricamente. Y concentración sérica de ditirosinas<sup>26</sup>, usando la técnica de cuantificación por espectrofotometría de masa ya que la ditirosina es un compuesto fluorescente. Se determinó la concentración de antioxidantes (Retinol y Toferol) en plasma mediante la técnica de HPLC<sup>27</sup>.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo expresado como media y desviación estándar para variables continuas y frecuencias para variables categóricas. El contraste entre los grupos de tratamiento se realizó con prueba t-Student para muestras independientes al inicio, y al final del estudio en las variables evaluadas, tanto de estrés oxidativo como dietéticas entre los dos grupos de estudio. La comparación entre los valores inicial y final se hizo con prueba de t-Student para datos pareados. A fin de determinar el posible efecto del tratamiento sobre la calidad de vida se llevó a cabo un análisis multivariado de la varianza (MANOVA) ajustando por medición inicial, IMC y edad. El contraste *post hoc* se hizo con prueba de distancias mínimas de Fisher. Las concentraciones plasmáticas de MDA, carbonilos libres, ditirosinas y tasa carbonilos/

Variable	Placebo media ± DE n = 54	Suplemento media ± DE n = 49
Edad	48,9 ± 10,3	47,18 ± 11,5
IMC inicial	26,8 ± 4,7	27,42 ± 5,8
Estadio Tumoral (%)		
IB1	14,3	1,9
IIA	4,1	5,6
IIB	61,2	75,9
IIIA	4,1	0
IIIB	16,3	14,8
Tipo histológico (%)		
Epidermiodes	87,8	87,0
Adenocarcinoma	12,2	11,2

proteínas, fueron analizadas mediante *MANOVA* ajustando por IMC y edad. De esta forma se evaluó el efecto que tuvo el tratamiento con antioxidantes sobre las variables de estrés oxidativo a lo largo del tratamiento. Se realizó transformación logarítmica para variables que no fueron normales.

## Resultados

En este estudio participaron 103 pacientes, las cuales fueron asignadas al tratamiento de acuerdo a una tabla de números aleatorios en la que se obtuvo la siguiente distribución: 49 (47,60%) recibieron tratamiento con antioxidantes y 54 (52,40%) recibieron placebo. Las características de las pacientes se muestran en la tabla I. Las pacientes tuvieron una media de edad de 48,0 años de edad (DE = 10,98), donde el mínimo fue de 29 y el máximo de 73 años.

De acuerdo a la extensión de la neoplasia, todas las participantes fueron diagnosticadas con CACU en los estadios previamente descritos. Se incluyeron 8 pacientes en estadio Ib1 (7,8%), 5 pacientes en estadio IIa, 72 pacientes (68,9%) en estadio IIB, 2 en estadio IIIa (1,9%) y 16 en estadio IIIB (15,5%).

Se calculó un IMC de  $27,11 \text{ kg/m}^2 \pm 5,2$  (16,83-43,09). Al analizar esta última variable de manera cualitativa, se encontró que 39 pacientes (86,67%) presentaron de sobrepeso u obesidad ( $\text{IMC} \geq 25$ ).

Se llevó a cabo el análisis e interpretación de los resultados de las encuestas dietéticas (frecuencias de consumo de alimentos) y se compararon los datos mediante pruebas t-Student para datos pareados a fin de determinar las posibles diferencias que pudieran existir en un mismo grupo antes y después del tratamiento oncológico. A su vez, se determinaron las diferencias entre ambos grupos en la medición final. Como podemos observar en la tabla II, no existen diferencias entre ambos grupos al final de tratamiento en el consumo de alimentos, ambos grupos disminuyeron la ingestión de alimentos, aunque no de manera estadísticamente significativa.

Posteriormente iniciamos el análisis de las variables de estrés oxidativo. Se llevó a cabo un análisis usando t-student pareada considerando cada uno de los grupos mediciones iniciales y finales, o bien para muestras independientes en cada una de las variables entre los dos grupos al final del tratamiento. Los resultados se muestran en la tabla III. Se encontró diferencias significativas en las concentraciones séricas de carbonilos/mg proteína y las diferencias en los carbonilos libres plasmáticos se muestran graficados en la (fig. 1) en la que se observa que las pacientes que recibieron el suplemento presentaron menores niveles de estrés oxidativo en lo que se refiere a proteínas que las que recibieron placebo, atribuible al tratamiento con el antioxidante.

Variable	Placebo inicial media ± DE n = 25	Placebo final media ± DE n = 25	p	Suplemento inicial media ± DE n = 27	Suplemento final media ± DE n = 27	p	p entre los dos grupos final
Energía dieta (kcal)	2.799 ± 881	2.270 ± 1.100	0,94	2.815 ± 804	2.295 ± 704	0,11	0,74
Proteínas dieta (g)	193 ± 62,4	169 ± 84	0,66	191 ± 70	176 ± 71,9	0,06	0,91
Hidratos de carbono dieta (g)	162 ± 148	123 ± 82	0,02*	160 ± 111,51	108 ± 42,9	0,06	0,22
Lípidos dieta (g)	184 ± 159	160,3 ± 82	0,75	185 ± 63	157 ± 60	0,41	0,84
Vitamina C dieta (mg)	147 ± 67	119 ± 91	0,13	168 ± 126	104 ± 52	0,30	0,49
Retinol dieta (UI)	3.812 ± 2.368	3.525 ± 3.757	0,57	4.508 ± 4.819	3.661 ± 3.530	0,00*	0,89
β-caroteno dieta (mg)	6,8 ± 4,2	6,3 ± 6,7	0,57	8,1 ± 8,6	6,5 ± 6,3	0,00*	0,89
Vit E dieta (mg)	7,4 ± 6,0	6,0 ± 6,4	0,12	9,0 ± 7,8	5,8 ± 6,7	0,01*	0,91
Selenio	11,9 ± 7,9	11,7 ± 13,8	0,28	9,7 ± 14,81	8,8 ± 6,5	0,08	0,16
Cinc (mg)	14,4 ± 5,59	13,9 ± 12,9	0,62	13,30 ± 13,84	13 ± 7,2	0,67	0,48

\*P < 0,05.

**Tabla III**  
Análisis de las variables de estrés oxidativa antes y después del tratamiento oncológico

Variable	Placebo inicial media ± DE n = 54	Placebo final media ± DE n = 54	p	Suplemento inicial media ± DE n = 49	Suplemento final media ± DE n = 49	p	p entre los dos grupos final
MDA (nmol/ml)	8,29 ± 6,4	10,65 ± 11,3	0,10	12,05 ± 8,7	14,75 ± 12,3	0,14	0,16
Carbonilos (mmol/ml)	84,60 ± 67,3	126,8 ± 143,7	0,06	91,26 ± 68,7	75,85 ± 57,9	0,25	0,000
Carbonilos/mg proteínas	1,5 ± 1,4	2,53 ± 3,1	0,05	1,55 ± 1,4	1,41 ± 1,6	0,65	0,003
Ditirosinas	24.714,0 ± 5.292	50.571 ± 11.431	0,12	27.533 ± 5.421	56.719 ± 9.936	0,07	0,26

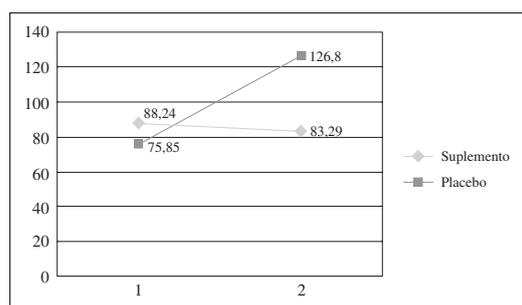


Fig. 1.—Modificación de la tasa de carbonilos séricos a lo largo del estudio en ambos grupos.

Asimismo se llevó a cabo una prueba t-Student a fin de determinar las diferencias que se obtuvieron entre los datos derivados de las encuestas de frecuencia de consumo de alimentos de las pacientes y los datos recomendados por la RDA, en cuanto a los requerimientos diarios de antioxidantes. Casi todos ellos resultaron ser significativamente más bajos, a excepción de vitamina C que fue significativamente más alto el consumo real que lo recomendado por la RDA y el cinc que no fue estadísticamente significativo. Los resultados se muestran en la tabla IV.

Se evaluó a su vez la concentración de  $\alpha$ -tocoferol en plasma, encontrando que al inicio del estudio el 82,4% del total de las pacientes tenían deficiencia de vitamina E, presentando una media de 368,3  $\mu$ g/dL. Encontramos que la distribución porcentual fue igual para el grupo placebo y el grupo experimental, sólo el

17,5% de los pacientes presentaron una concentración sérica normal de tocoferol (> 600  $\mu$ g/dL) y el 82,4% de ellos se consideró deficiencia. También se evaluó la concentración de retinol en plasma, encontrando que el 36% de las pacientes presentaban depleción de esta vitamina en plasma y el 11,7% padecía deficiencia severa de la misma. La concentración media fue de 31,21  $\mu$ g/dL (concentración normal > 20  $\mu$ g/dL). En relación a los grupos de estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas iniciales.

Los resultados del análisis de las encuestas de calidad de vida muestran que en el aspecto global, esta mostró ser significativamente en las pacientes que recibieron en antioxidante como se observa en la tabla V.

**Tabla V**  
Análisis de covarianza de las variables calidad de vida ajustando por la medición inicial

Variable	Placebo media ± DE n = 47	Suplemento media ± DE n = 46	p
Global	59,95 ± 2,8	69,17 ± 2,8	0,026*
Físico	79,48 ± 2,8	80,09 ± 2,9	0,93
Rol	79,57 ± 3,3	82,10 ± 3,4	0,48
Emocional	68,25 ± 3,3	72,29 ± 3,3	0,52
Cognitivo	79,50 ± 3,0	89,41 ± 3,1	0,025*
Social	62,82 ± 3,5	70,95 ± 3,5	0,10
Fatiga	42,48 ± 3,8	36,54 ± 3,9	0,47

\*P < 0,05.

**Tabla IV**  
Comparación entre la recomendación de la RDA con el consumo basal de antioxidantes con base a la frecuencia de consumo de alimentos

Variable	RDA	Placebo n = 54	p	Suplemento n = 49	p
Vitamina C (mg)	75	158 (138,178)	0,001*	179,8 (143,218)	0,001*
Retinol (UI)	5.000	2.862 (2.307, 3.416)	0,001*	3.501 (2.384, 4.617)	0,009*
Vitamina E (UI)	15	10,4 (7,8,12,9)	0,0007*	13,3 (12,9, 13,6)	0,001*
Selenio ( $\mu$ g)	55	11,7 (7,9, 15,4)	0,001*	8,8 (6,9, 10,7)	0,001*
Cinc (mg)	12	13,9 (10,17)	0,28	13,0 (10,9, 15)	0,33

Datos expresados con promedio (intervalo de confianza 95%).

\*P < 0,05.

## Discusión de resultados

En este estudio participaron 103 pacientes, las cuales fueron asignadas al tratamiento de acuerdo a una tabla de números aleatorios, obteniéndose al final la siguiente distribución: 49 (47,60%) recibieron tratamiento con antioxidantes y 54 (52,40%) recibieron placebo. Las pacientes tuvieron una media de edad de 48,0 años de edad (D.E. = 10,98), donde el mínimo fue de 29 y el máximo de 73 años. Estos resultados se ajustan a los descritos por el Dr. Torres Lobatón del Hospital General de México en el 2007<sup>28</sup>.

Existen artículos recientes que demuestran, en casos y controles que las pacientes cuyo consumo de vitamina C, E y A era mayor, presentaban significativamente menos cáncer cervicouterino que aquellas que no lo hacían, estudio llevado a cabo en Corea y publicado en 2010<sup>29</sup>. Existe otro estudio que incluye muestra poblacional aún mayor, llevado a cabo en Brasil en el que se concluye también que el incrementar la ingestión de alfa tocoferol y de verduras y frutas verde oscuro y amarillas en la dieta, reduce hasta en 50% el riesgo a presentar cáncer cérvico uterino, en mujeres de nivel socioeconómico bajo, similar a la población que se estudió en este proyecto<sup>30</sup>. En nuestra población, que consistió en pacientes que ya presentaban el cáncer cérvico uterino, encontramos deficiencia de antioxidantes (Tocoferol y Retinol) en la mayoría de ellas, cosa que concuerda con lo reportado en la literatura<sup>31-32</sup>.

En nuestro estudio podemos observar que de acuerdo a la encuesta realizada las pacientes en donde se midió la frecuencia de consumo de alimentos y a partir de ahí se llevó a cabo una estimación de nutrientes consumidos, podemos concluir que comprado con la RDA<sup>33</sup>, en las que se establece un requerimiento de 75 mg/día de Vitamina C para mujeres adultas, las pacientes de nuestro estudio cubren adecuadamente aunque esto puede ser debido a que la cantidad de energía que consumen es muy superior de su requerimiento, hecho que se pudo ver reflejado en el IMC promedio que está por arriba de lo recomendado. Las recomendaciones de Vitamina E son de 15 mg/35  $\mu\text{mol}$ /día de alfa tocoferol, según los datos recolectados por nuestras encuestas, las pacientes no cubren su requerimientos de esta vitamina, pese al exceso de energía que consumen al día. Para vitamina A se consideran óptimos la ingestión de 700  $\mu\text{g}$ /vit. A/día o 5,000 UI/día que como vemos, nuestra población estudiada no lo alcanza a cubrir pese a su dieta abundante. Los RDA de Selenio son 55  $\mu\text{g}$  (0,7  $\mu\text{mol}$ )/día que no se alcanzan a cubrir por nuestra población y de cinc lo recomendado son 12 mg que aparentemente si los llegan a cubrir.

Cabe mencionar que a las pacientes que se les administró el tratamiento si llegaron a cubrir sus requerimientos de todas las vitaminas y minerales antioxidantes ya que el suplemento contiene las dosis recomendadas antioxidantes y que de no ser por la suplementación, no los cubrirían con la sola dieta a menos de que modifi-

quen sus hábitos de alimentación. Asimismo cabe recalcar que dado a que la información se recolectó mediante encuestas de frecuencia de consumo de alimentos y con desviaciones estándar grandes, se requiere más población a fin de obtener conclusiones más certeras de lo evaluado.

Con respecto a la información relacionada al estrés oxidativo, desde hace tiempo se ha estudiado la interacción de los radicales libres no sólo con el DNA sino con las proteínas, los lípidos y el RNA entre otras biomoléculas. Básicamente, la modificación oxidativa de estas moléculas genera la desregulación de la homeostasia celular, lo que deriva en carcinogénesis. Una vez iniciado el fenómeno de estrés oxidativo, el daño molecular es inminente, presentándose en todas las moléculas como en DNA, proteínas y lípidos, los cuales de alguna forma influyen en el proceso carcinógeno<sup>34</sup>.

El daño generado a nivel de proteínas por el estrés oxidativo manifestado en la formación de carbonilos libres trae como consecuencia daño progresivo a la función de las proteínas y daño a los tejidos, disfunción celular, respuesta inflamatoria y apoptosis<sup>35</sup>. En artículos recientes se ha estudiado la influencia del estrés oxidativo sobre la génesis del cáncer colorectal, los autores demuestran que al medir el rango carbonilo proteína en estos pacientes y sus controles, éste resultó significativamente más alto en los controles que en los casos estudiados<sup>36</sup>, lo cual indica que el cáncer aumenta el estrés oxidativo de los pacientes, este resultado se repite en nuestro estudio, sin embargo, nosotros encontramos que este parámetro disminuye significativamente posterior a la suplementación con antioxidantes, así como lo han demostrado otros estudios recientes en donde se usaron antioxidantes provenientes de tés para demostrar reducción en los niveles séricos carbonilos libres y del rango carbonilos proteínas debido a esta suplementación<sup>37</sup>.

Existen otros estudios que demostraron que los niveles elevados de carbonilos libres como marcador de estrés oxidativo en proteínas continúa elevado en niños con cáncer que terminaron su tratamiento anti-neoplásico comparado con controles sanos<sup>38</sup>, lo que demuestra a su vez la influencia del cáncer y de los tratamientos sobre el estrés oxidativo sobre el estrés oxidativo a nivel proteico, de manera similar a nuestro estudio. En otro estudio<sup>39</sup> se ha demostrado que la prevención de estrés oxidativo asociado a carbonilos involucra la utilización de sustancias destructoras de radicales libres y antioxidantes. En nuestro estudio observamos una reducción en la concentración de carbonilos libres en los pacientes que tomaron los antioxidantes durante su tratamiento oncológico, lo que demuestra que el estrés oxidativo si logró reducirse. Este resultado pudo haberse relacionado con que la paciente reportara tener más fuerza muscular y menos fatiga lo que pudo haberse manifestado en una mejor calidad de vida global.

Las quimioterapias para combatir el cáncer ginecológico son cada vez más individualizadas y frecuente-

mente multimodales. Se requieren cada vez más ensayos clínicos a fin de evaluar el efecto de estos tratamientos y su relación con la calidad de vida de estas mujeres, que ha mostrado ser muy importante en el momento de la vida libre de enfermedad y en la supervivencia<sup>40</sup>.

La evaluación de calidad de vida mostró datos interesantes ya que el puntaje global fue significativamente mejor en las pacientes sometidas al tratamiento con antioxidantes que en las que recibieron placebo; lo mismo se obtuvo en el rubro cognitivo, ajustando por la medición inicial. Evidentemente, en ambos grupos fue menor el puntaje en la sección que habla de fatiga antes del inicio del tratamiento oncológico que después, al igual que el aspecto social; estos aspectos pueden atribuirse al agotamiento que produce estar sometido a un tratamiento con quimio y radioterapia para combatir su enfermedad.

Recientes estudios han demostrado que la calidad de vida debe ser evaluada en pacientes con cáncer a fin de llenar mejor las expectativas del equipo de la salud, en especial en adultos mayores. Estos trabajos son utilizados para medir el grado de afectación de agregar un tratamiento oncológico extra como en este estudio, el cetuximab demostrando que el adicionarlo como fármaco extra, no empeora la calidad de vida de vida de los pacientes por lo que es posible administrarlo como alternativa o como tratamiento adicional<sup>41</sup>.

En un estudio publicado recientemente, los autores evaluaron el efecto de un régimen bien estructurado de ejercicio sobre la calidad de vida de pacientes con cáncer de mama en tratamiento oncológico con quimioterapia, comprado con un grupo control que no se sometió al ejercicio; los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos posterior al período en que se aplicó el ejercicio especialmente en las áreas física, emocional, social y espiritual así como en la calidad de vida global, estas paciente presentaron diferencias en calidad de vida al inicio del estudio<sup>42</sup>. No se encontraron estudios que relacionen la posible influencia que tiene el consumo de antioxidante sobre la calidad de vida del paciente con cáncer, por lo que creo que vale la pena estudiar más a fondo el por qué de los resultados obtenidos en este estudio.

## Conclusión

La suplementación con antioxidantes logró disminuir el estrés oxidativo, principalmente con relación a proteínas en pacientes con cáncer cérvico uterino tratadas con quimio y radioterapia.

Las pacientes consumen más energía a través de la dieta que la necesaria, situación reflejada en el IMC promedio muy superior al recomendado para la edad de las pacientes; sin embargo, no alcanzan a cubrir sus requerimientos de la mayoría de los antioxidantes con la dieta, lo que nos habla de la mala elección de alimentos, ricos en energía pero pobres en antioxidantes,

situación corroborada por bajos niveles séricos de antioxidantes en su mayoría.

La calidad de vida es mejor de manera global en las pacientes que reciben suplemento con antioxidantes, situación que puede atribuirse al efecto protector de antioxidante sobre el estrés oxidativo a nivel proteína corporal.

## Referencias

1. Castellsagué X, Muñoz N. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis: role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Nat Cancer Inst Monographs* 2003; 31: 20-8.
2. Wyngaarden JB, Smitn LH, Bennet JC. Cáncer de mama. En: Tratado de medicina interna de Cecil. 9ª ed. México: Nueva Edición Interamericana; 1994.
3. Arrossi S, Sankaranarayanan R, Maxwell D. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Sal Pub Mex* 2003; 45 (Suppl. 3): S306-14.
4. Mohar A. Prevención del cáncer cervical: el caso de los países en desarrollo. *Sal Pub Mex* 2003; 45: 302-3.
5. Lazcano E, Alonso P, Hernández M. Cervical cancer: new perspectives for dignosis, prevention. *Sal Pub Mex* 2003; 45: 303-4.
6. Puentes E, Gómez O, Martínez T et al. Salud: México 2001-2005. México: Secretaría de Salud; 2006.
7. Giuliano A. Cervical carcinogenesis: the role of co-factors and generation of reactive oxygen species. *Sal Pub Mex* 2003; 45 (Suppl. 2): S354-60.
8. Kim YT, Kim JW, Choi JS, Kim SH, Choi EK, Cho NH. Relation between deranged antioxidant system and cervical neoplasia. *Int J Gynecol cancer* 2004; 14: 889-95.
9. Donaldson M. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004; 3: 19-40.
10. Beevi SS, Rasheed MH, Geetha A. Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. *Clin Chim Acta* 2007; 375: 119-23.
11. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EGWM, Berger HM, Cleton FJ et al. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol* 1998; 9: 1331-7.
12. Conklyn KA. Cancer chemotherapy and antioxidants. *J Nutr* 2004; 134: 3201S-4S.
13. Lee GJ, Chung HW, Lee KH, Ahn HS. Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with cervical intraepithelial neoplasia. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 267-72.
14. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Khoa TN, Capeillère-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, Dayer JM et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524-32.
15. Dalle-Donne I, Aldini G, Carini M, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation, cellular dysfunction and disease progression. *J Cell Mol Med* 2006; 10: 389-406.
16. Dalle-Donne I, Giustarini D, Colombo R, Rossi R, Milzani A. Protein carbonylation in human diseases. *Trends Moll Med* 2003; 9: 169-76.
17. Safaee A, Moghimi-Dehkordi B, Tabatabaee HR, et al. Predictors of quality of life in breast cancer patients under chemotherapy. *Indian J Cancer* 2008; 45: 107-11.
18. Felce D, Perry J. Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil* 1995; 16: 51-74.
19. Bernhard J. Timing of quality of life assessment in cancer clinical trials: fine tuning remains a challenge. *Ann Oncol* 2005; 16: 523-4.
20. Hernández-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Avila J, Madrigal H. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Pública Mexicana* 1998; 40: 133-40.

21. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3<sup>a</sup> ed. Bélgica: EORTC; 2001.
22. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Gutiérrez-Castrellón P, Ángeles-Llerenas A, Hernández-Garduño A, Viramontes JL. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. *Sal Púb Méx* 2004; 46: 559-84.
23. Gomella LG. Clinician's pocket reference. 9<sup>th</sup> edition. Blacklick (OH), EUA: McGraw-Hill; 2001. pp. 309-14.
24. Yagi K. Sample procedure for specific assay of lipid hydroperoxides in serum or plasma. En: Armstrong D, editor. Free radical and antioxidant protocols. Buffalo (NY): Humana Press; 1998.
25. Protein Carbonyl Assay Kit. EUA: Cayman Chemical Company; 2007.
26. DiMarco T, Giulivi C. Current analytical methods for the detection of dityrosine, a biomarker of oxidative stress, in biological samples. *Mass Spectrometry Rev* 2007; 26: 108-20.
27. Márquez M, Yepez C, Sutil-Naranjo R. Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes. *Invest Clin* 2003; 43: 191-204.
28. Torres-Lobatón A, Gómez-Gutiérrez G, Piñón-Carreras RA, Torres-Rojo A, Ortiz-León JM, Román-Bassaure E, et al. Cáncer cervicouterino en el Hospital General de México, OD: frecuencia de sus etapas clínicas y su correlación con la edad. *GAMO* 2007; 6: 28-32.
29. Kim J, Kim MK, Lee JK et al. Intakes of vitamin A, C, and E, and beta-carotene are associated with risk of cervical cancer: a case-control study in Korea. *Nutr Cancer* 2010; 62: 181.
30. Tomita LY, Longatto Filho A, Costa MC, et al. Diet and serum micronutrients in relation to cervical neoplasia and cancer among low-income Brazilian women. *Int J Cancer* 2010; 126: 703-14.
31. Sokol RJ, Iannacone ST, Bove KE. Vitamin E deficiency with normal serum Vitamin E concentrations in children with chronic cholestasis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1209-1212.
32. Pilch SM. Assessment of the Vitamin A nutritional status of the U.S. population based on data collected in the Health and Nutrition Examination Surveys. Life Science Research Office, Federation of American Biological Societies, Bethesda MA. 1985.
33. DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids (2000). Institute of Medicine. National Academy Press. Washington, D.C.
34. Blokhina O, Fagerstedt KV. Oxidative metabolism, ROS and NO under oxygen deprivation. *Plant Physiol Biochem* 2010. [Epub ahead of print].
35. Gueye PM, Bertrand F, Duportail G et al. Extracellular haemoglobin, oxidative stress and quality of red blood cells relative to perioperative blood salvage. *Clin Chem Lab Med* 2010. [Epub ahead of print].
36. Gómez LE. Especies reactivas de oxígeno y cáncer. EN: Fainstein M. Radicales libres y estrés oxidativo. Aplicaciones médicas. Ed. Manual moderno. 2008: 347-357.
37. Sinha D, Roy S, Roy M. Antioxidant potential of tea reduces arsenite induced oxidative stress in Swiss albino mice. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 1032-9. Epub 2010 Jan 21.
38. Popadiuk S, Renke J, Wo Niak M et al. Plasma protein peroxidation as a marker of oxidative stress intensity and antioxidant barrier activity in children who have completed treatment for neoplastic diseases. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10 (3 Pt 1): 849-54.
39. Negre-Salvayre A, Coatrieux C, Ingueneau C. Advanced lipid peroxidation and products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 6-20. Epub 2007 Jul 23.
40. Snyder CF, Blackford AL, Brahmer JR et al. Needs assessments can identify scores on HRQOL questionnaires that represent problems for patients: an illustration with the Supportive Care Needs Survey and the QLQ-C30. *Qual Life Res* 2010. [Epub ahead of print].
41. Mesía R, Rivera F, Kawecki A et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010. [Epub ahead of print].
42. Maryam A, Fazlollah A, Eesa M. The effect of designed exercise programme on quality of life in women with breast cancer receiving chemotherapy. *Scand J Caring Sci* 2010. [Epub ahead of print].